

B-típusú nátriuretikus peptid szintek diagnosztikus és prognosztikus értékének vizsgálata volt.

Módszerek: 144 szisztémás sclerosis miatt gondozott beteg utánkövetését végeztük 5 éven keresztül az évente esedékes kardiológiai kontrollvizsgálatok során. Az A- és B-típusú nátriuretikus peptid (NT-proANP és NT-proBNP) szintek meghatározása mellett egy mindkét peptid fragmentjaira érzékeny rekombináns hibrid módszerrel (NT-proXNP) egészítettük ki vizsgálatunkat. Elsődleges végpontnak tekintettük a követési idő alatti halálozást, koronária revaszkularizációt, pulmonális hipertónia és balkamra szisztolés diszfunkció kialakulását.

Eredmények: Azon betegek, akik az általunk meghatározott bármelyik végpontot elérték, szignifikánsan magasabb plazma NT-proANP, NT-proBNP és NT-proXNP értékkel bírtak ($791,4 \pm 379,9$ pmol/l vs. $608,0 \pm 375,8$ pmol/l, $p < 0,05$; $183,1 \pm 162,6$ vs. $125,7 \pm 117,5$ pmol/l, $p < 0,05$, $209,3 \pm 236,1$ vs. $209,3 \pm 187,6$ pmol/l, $p < 0,05$). ROC analízissel megállapított legjobb NT-proANP, NT-proBNP és NT-proXNP diszkrimináló érték $822,5$ pmol/l, $154,5$ pmol/l és $239,5$ pmol/l volt (szenzitivitás 56,3%-50,0%-50,0%, specificitás 79,5%-76,8%-74,1%, negatív prediktív érték: 86,4%-83,7%-84,2%). Ennél alacsonyabb NT-proANP-szint szoros összefüggést mutatott az eseménymentes túléléssel ($p < 0,05$). Hasonlóképpen, de nem szignifikáns ($p = 0,052$ és $p = 0,06$) mértékben jelzi előre az 5 éves eseménymentes túlélést a BDV-nél alacsonyabb NT-proBNP és NT-proXNP-érték.

Összefoglalás: Vizsgálatunkban az NT-proANP kiegészítő prognosztikai szereppel bírt a szívérintettség előrejelzésében szisztémás sclerosisban. A nátriuretikus peptidok magas negatív prediktív értéke lehetővé teszi széles körű alkalmazásukat a szívérintettség szempontjából magas kockázatú SSc-s betegek felismerésében.

CIRCULATING NATRIURETIC PEPTIDES AS PROGNOSTIC PARAMETERS IN SYSTEMIC SCLEROSIS, A SINGLE CENTER STUDY

Gyöngyvér Költő¹, István Szokodi², Réka Faludi², Adrienn Tornyos², Heikki Ruskooaho³, Olli Vuolteenaho³, Tünde Minier⁴, László Czirájk⁴, András Komócsi²

¹Somogy County Kaposi Mór Teaching Hospital, Kaposvár

²Heart Institute, Medical School, University of Pécs, Pécs

³Institute of Biomedicine, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Oulu, Oulu, Finland

⁴Department of Rheumatology and Immunology, Medical School, University of Pécs, Pécs

Keywords: systemic sclerosis, pulmonary hypertension, survival, myocardial ischemia, natriuretic peptides

Objective: Early detection and prognostic assessment of cardiac involvement in patients with systemic sclerosis (SSc) is essential. Our aim was to investigate the diagnostic and prognostic value of circulating concentrations of N-terminal fragments of A- and B-type natriuretic peptides (NT-proANP and NT-proBNP).

Methods: 144 SSc patients were enrolled and followed for five years. Blood was collected for natriuretic peptide measurement at the time of the yearly scheduled cardiologic check-up. In addition to NT-proANP and NT-proBNP measurements a novel immunoassay (NT-proXNP) which could reflect the activation of either A- or B-type natriuretic peptide systems was also performed. The primary endpoint was the composite endpoint of death, diagnosis of pulmonary arterial hypertension, cardiac revascularization or development of left ventricular dysfunction.

Results: Patients reaching any of the prespecified end-points during the study had significantly higher levels of NT-proANP, NT-proBNP and NT-proXNP ($791,4 \pm 379,9$ pmol/l vs. $608,0 \pm 375,8$ pmol/l, $p < 0,05$ and $183,1 \pm 162,6$ vs. $125,7 \pm 117,5$ pmol/l, $p < 0,05$, $209,3 \pm 236,1$ vs. $209,3 \pm 187,6$ pmol/l, $p < 0,05$, respectively). Receiver-operator-characteristic analysis identified $822,5$ pmol/l as the best NT-proANP, $154,5$ pmol/l as the best NT-proBNP and $239,5$ pmol/l as the best NT-proXNP threshold (sensitivity 56.3%-50.0%-50.0%, specificity 79.5%-76.8%-74.1%, negative predictive value: 86.4%-83.7%-84.2%, respectively). During the follow-up lower NT-proANP levels were significantly associated with a longer event free survival ($p < 0,05$), similar but not significant trend regarding NT-proBNP and NT-proXNP levels was also shown ($p = 0,052$).

Conclusion: In our cohort NT-proANP had a supplementary prognostic value for cardiac involvement in systemic sclerosis. In addition, the high negative predictive value of natriuretic peptides support the more extensive use in identifying SSc patients with high risk of future cardiac involvement.

IZOLÁLT, REPOLARIZÁCIÓS-REZERV SZŰKÍTETT TENGHERIMALAC-SZÍV PROARITMIA MODELL VALIDÁCIÓJA

Kui Péter¹, Orosz Szabolcs², Sarusi Annamária¹, Csekő Csongor², Forster Tamás³, Varró András¹, Farkas András³, Farkas Attila³

¹SZTE, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, Szeged

²Richter Gedeon Nyrt.

³SZTE, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Kulcsszavak: csökkentett repolarizációs rezerv, Langendorff-perfundált tengerimalac-szív, proaritmia, QTc-szakasz megnyúlás

Bevezetés: Korábban már beszámoltunk arról, hogy a repolarizációs rezerv farmakológiai gátlással történő szűkítése az I_{Ks} K^+ -áram gátlása révén potenciózza a szelektív I_{Kr} -gátló dofetilid frekvencia korrigált QT-szakasz (QT_c) nyújtó hatását izolált tengerimalac szívben; ezáltal a modell alkalmasnak tűnik új gyógyszerek proaritmiás hatásának tesztelésére. Jelen vizsgálatunkban modellünk validációjaként egy kevésbé markáns proaritmiás hatással rendelkező farmakon, a cisaprid QT_c nyújtó hatását vizsgáltuk repolarizációs rezerv szűkítés mellett (melyet az I_{Ks} inhibitor HMR-1556 adásával értünk el) izolált tengerimalac szívben.

Módszer: Langendorff-perfundált tengerimalac szíveket 45 perc kontrollszakasz (oldószer-perfúzió) után a következő anyagokkal perfundáltuk 20 percen át: 1. csoport: oldószer (kontroll), 2. csoport: 20 nM cisaprid (CIS), 3. csoport: 700 nM HMR-1556 (HMR), 4. csoport 20 nM cisaprid+700 nM HMR-1556 (HMR+CIS), majd minden csoportban az anyagadásokat folytatva catecholaminnal kiegészített 20 perces perfúzió következett. A kísérletek alatt folyamatosan regisztráltuk az EKG-t. A kísérletek után vakpróbas módon megmértük az EKG-szakaszok hosszát és aritmia-analízist végeztünk, majd kiszámítottuk a QT_c értékeket.

Eredmények: A cisaprid és a HMR-1556 önmagában is nyújtotta a QT_c -t (11% és 11% vs. kontroll, $p < 0,05$). A két szer együttadva szuperadditív módon (38% vs. kontroll, $p < 0,05$) növelte az EKG QT_c -szakasz hosszát. Nem találtunk különbséget a csoportok között az aritmiák számában, bekövetkezési idejében. A catecholamin adásakor kissé növekedett az aritmiák előfordulása.

Következtetések: A repolarizációs rezerv farmakológiai szűkítése az I_{Ks} K^+ -áram gátlása révén potenciózza az I_{Kr} -gátló cisaprid QT_c nyújtó hatását tengerimalac szívben. Ezen eredmények hozzájárulnak az új, praktikus és költséghatékony kísérleti proaritmia modellünk validációjához.

VALIDATION OF AN ISOLATED GUINEA PIG HEART PROARRHYTHMIA MODEL WITH REDUCED-REPOLARISATION RESERVE

Péter Kui¹, Szabolcs Orosz², Annamária Sarusi¹, Csongor Csekő², Tamás Forster³, András Varró¹, András Farkas³, Attila Farkas³

¹Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, University of Szeged, Szeged

²Gedeon Richter Plc.

³2nd Department of Internal Medicine and Cardiology Centre, Faculty of Medicine, University of Szeged, Szeged

Keywords: Langendorff-perfused guinea pig heart, proarrhythmia, QT_c interval prolongation, reduced repolarization reserve

Background: We have already shown that reduction of repolarization reserve with pharmacological inhibition of the I_{Ks} K^+ current potentiated the rate-corrected QT interval (QT_c) prolonging effect of dofetilide (a selective inhibitor of the I_{Kr} K^+ current) in Langendorff-perfused guinea-pig hearts. This indicated that the model would be useful for testing the proarrhythmic activity of new drugs. In order to start validation of the model, we examined the QT_c prolonging effect of a less proarrhythmic drug cisapride in isolated guinea-pig hearts with reduced repolarization reserve (achieved by the application of the I_{Ks} inhibitor HMR-1556).

Methods: Whole hearts from adult female guinea pigs were Langendorff-perfused. Hearts were perfused with: 20 nM cisapride (CIS group), or 700 nM HMR-1556 (HMR group), or 20 nM cisapride+700 nM HMR-1556 (CIS+HMR group) or the solvent of the drugs (Control). After 20 minutes perfusion, catecholamines were added to the drugs. ECG was recorded. The ECG intervals and arrhythmia incidences were measured in a blinded manner; the QT_c intervals were calculated.

Results: HMR-1556 and cisapride prolonged QT_c intervals equally (11% and 11% vs control, $p < 0.05$). However, the co-administration of the two drugs prolonged QT_c in a super-additive manner (38% vs. Control, $p < 0.05$). Catecholamines provoked arrhythmias in all groups. No significant differences were found in other arrhythmia and ECG parameters between the groups. **Conclusion:** The pharmacological reduction of the repolarization reserve with the inhibition of the I_{Kr} K⁺ current potentiated the QT_c prolonging effect of the I_{Kr} inhibitor cisapride in isolated guinea pig hearts. The present results contribute to the validation of the new, practical and cost-effective experimental proarrhythmia model we developed.

A SZOLUBILIS GUANILÁT-CIKLÁZ GYÓGYSZERES AKTIVÁLÁSA MEGGÁTOLJA A NYOMÁS-INDUKÁLT SZÍVIZOM-HIPERTROFIA KIALAKULÁSÁT

Mátyás Csaba, Oláh Attila, Németh Balázs Tamás, Hidi László, Ruppert Mihály, Lux Árpád, Kellermayer Dalma, Merkely Béla, Radovits Tamás
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: nyomás-indukált szívizom-hipertrofia, cinaciguat, NO-cGMP jelátvitel

A bal kamra krónikus nyomásterhelése során patológiás myocardium-hipertrofia figyelhető meg. Újabb kutatási eredmények szerint a cGMP intracelluláris szintjének növelése antihipertrofiás hatással rendelkezhet szívizomsejteken. Kísérleteinkben azt vizsgáltuk, hogy a cinaciguat, a cGMP-t termelő szolubilis guanilát-cikláz (sGC) enzim aktivátora a NO-cGMP jelátviteli út krónikus serkentésével képes-e meggátolni a nyomás-indukált szívizom-hipertrofiát patkánymodellben.

Állatainkban az abdominális aorta műtéti beszűkítésével (aortic banding; AB) nyomás-indukált szívizom-hipertrofiát váltottunk ki, áloperált állatok (Sham) alkották a kontrollcsoportokat. A műtétet követően az állatok 6 héten át po. 10 mg/ttkg/nap cinaciguatot (Cin), illetve placebót (Ko) kaptak. A kardiális hipertrofia kialakulását echokardiográfiával vizsgáltuk. Nyomás-konduktancia mikrokatéter alkalmazásával balkamrai nyomás-térfogot analízist végeztünk a kardiális funkció pontos megítélésére. Funkcionális kísérleteinket hisztológiai, illetve molekuláris biológiai módszerekkel egészítettük ki.

Echokardiográfiával jelentős myocardium-hipertrofiát észleltünk az AB-Ko-csoportban (balkamrai izomtömeg index (LVMi): $3,15 \pm 0,09$ AB-Ko vs. $2,13 \pm 0,04$ g/ttkg Sham-Ko), amelyet a szívek post mortem vizsgálata (tibiahosszra normalizált szívtömeg (HW/TL): $0,384 \pm 0,015$ AB-Ko vs. $0,293 \pm 0,008$ g/cm Sham-Ko) és szövettani feldolgozása (kardiomiocita átmérő (CD): $17,37 \pm 0,04$ AB-Ko vs. $14,55 \pm 0,12$ μ m Sham-Ko) is igazolta. A bal kamra üregi méreteinek növekedése mellett (bal kamrai végdiasztolés térfogat: 414 ± 19 AB-Ko vs. 341 ± 19 μ l Sham-Ko) változatlan ejekciós frakció és frakcionális rövidülés volt kimutatható. A cinaciguat AB-állatokban a vérnyomást nem befolyásolta, viszont eredményesen gátolta meg a kamrahipertrofia kialakulását (LVMi: $2,64 \pm 0,06$ g/ttkg, HW/TL: $0,339 \pm 0,009$ g/cm, CD: $15,08 \pm 0,10$ μ m, $p < 0,05$ vs. AB-Ko).

Vizsgálataink alapján a NO-cGMP jelátvitel serkentése a sGC aktiválásán keresztül új terápiás lehetőség lehet patológiás miokardiális hipertrofia megelőzésében.

PHARMACOLOGICAL ACTIVATION OF THE SOLUBLE GUANYLATE CYCLASE INHIBITS PRESSURE OVERLOAD-INDUCED CARDIAC HYPERTROPHY

Csaba Mátyás, Attila Oláh, Balázs Tamás Németh, László Hidi, Mihály Ruppert, Árpád Lux, Dalma Kellermayer, Béla Merkely, Tamás Radovits
Semmelweis University Heart and Vascular Center, Budapest

Keywords: pressure overload-induced cardiac hypertrophy, cinaciguat, NO-cGMP signalling

Pathological cardiac hypertrophy is observed in pressure overload of the left ventricle. Elevated intracellular cGMP-levels have been reported to prevent the development of pathological myocardial hypertrophy. We investigated the effects

of chronic activation of the cGMP producing enzyme, soluble guanylate cyclase (sGC) by cinaciguat in a rat model of pressure overload-induced cardiac hypertrophy.

We performed aortic banding (AB) to evoke pressure overload-induced cardiac hypertrophy in our rats. Sham operated animals served as controls. Experimental groups were treated with 10 mg/kg/day cinaciguat (Cin) or with placebo (Co) p.o., respectively. Development of cardiac hypertrophy was investigated by echocardiography. We performed left ventricular (LV) pressure-volume analysis with a pressure-conductance microcatheter to assess cardiac function. In addition to our functional experiments, histological and molecular biological measurements were carried out.

Echocardiography showed marked myocardial hypertrophy in the AB-Co group (left ventricular mass index (LVMi): $3,15 \pm 0,09$ AB-Co vs. $2,13 \pm 0,04$ g/ttkg Sham-Co) which was verified by post mortem investigation of the hearts (heart weight/tibial length ratio (HW/TL): $0,384 \pm 0,015$ AB-Co vs. $0,293 \pm 0,008$ g/cm Sham-Co) and by histology (cardiomyocyte diameter (CD): $17,37 \pm 0,04$ AB-Co vs. $14,55 \pm 0,12$ μ m Sham-Co). Increased left ventricular dimensions (left ventricular end-diastolic volume: 414 ± 19 AB-Co vs. 341 ± 19 μ l Sham-Co) were observed while ejection fraction and fractional shortening remained unchanged. Cinaciguat did not alter blood pressure but effectively attenuated left ventricular hypertrophy (LVMi: $2,64 \pm 0,06$ g/ttkg, HW/TL: $0,339 \pm 0,009$ g/cm, CD: $15,08 \pm 0,10$ μ m, $p < 0,05$ vs. AB-Co).

Our results demonstrate that chronic stimulation of the NO-cGMP signalling by pharmacologically activating soluble guanylate cyclase might be a novel therapeutic approach in the prevention of pathological myocardial hypertrophy.

LEVOSIMENDAN-KATEKOLAMIN KOMBINÁLT KEZELÉS HAEMODINAMIKAI HATÉKONYSÁGÁNAK ÉS ARITMOGENITÁSÁNAK VIZSGÁLATA KÍSÉRLETES SZÍVELÉGTELENSÉGBEN

Nagy Klaudia Vivien, Végh Eszter Mária, Kosztin Annamária, Zima Endre, Sax Balázs, Bárány Tamás, Kékesi Violetta, Merkely Béla
Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

Kulcsszavak: akut szívelégtelenség, Levosimendan, Katekolamin

Bevezetés: Az akut szisztolés diszfunkció intenzív ellátása során a Katekolaminok mellett gyakran szükséges catecholaminok párhuzamos adása is. Célunk a levosimendan (LEV) és kombinációban adott catecholaminok (dobutamin, DOB; dopamin, DA; noradrenalin, NA) hatásainak és az aritmiakésztség változásának vizsgálata volt szívelégtelenség (CHF) kutyákon.

Módszer: A CHF-t 240/min frekvenciájú krónikus jobb kamrai ingerléssel idéztük elő (n=8) az akut dekompenzáció eléréséig, kialakulását echokardiográfiával és biomarker-méréssel (proANP, ET-1) követtük. A kísérletekben ketamin-midazolom altatásban a LEV folyamatos adását (0,1 μ g/kg/min, iv.) a catecholaminok 10-10 perces infúziójával: DOB 6-12, DA 4-8-16 és NA 0,04-0,08-0,16 (μ g/kg/min, iv.) kombináltuk. Mértük a vérnyomást (BP), a bal kamrai végdiasztolés nyomást (LVEDP) és a kontraktilitást (dp/dt_{max}), számítottuk a kamrai extrazisztolák (VES), kapcsolt-VES és kamrai tachycardiák számát, illetve mértük a monofázisos akciós potenciál 50% és 90%-os repolarizációs idejét (MAPD50, MAPD90).

Eredmények: A LEV önmagában a BP-t és LVEDP-t (106 ± 11 és 27 ± 2 Hgmm) lényegesen nem befolyásolta, míg a dp/dt_{max} és dp/dt₅₀ (2237 ± 358 és -2216 ± 287 Hgmm/s) értékét 44 ± 14 , illetve 39 ± 7 $\Delta\%$ -al növelte ($p < 0,001$). A szerek kombinálásával a dp/dt_{max} és a dp/dt₅₀ tovább javult, a hatásmaximum LEV+DA 16 mellett volt (107 ± 23 és 63 ± 15 $\Delta\%$, $p < 0,001$). LEV+DOB 12 az LVEDP-t jelentősen csökkentette (16 ± 3 vs. 27 ± 2 Hgmm, $p < 0,01$). Malignus ritmuszavart, VES, kapcsolt-VES szám emelkedést nem észleltünk. LEV hatására a bal kamrai MAPD50 csökkent (214 ± 8 vs. 242 ± 9 msec, $p < 0,01$), értéke LEV+NA 0,16 kombinációra 204 ± 20 msec-ra rövidült ($p < 0,02$).

Következtetés: A CHF-modellben a levosimendan-katecholamin kombinált adása kedvező együtthatásként a bal kamrai kontraktilitást, relaxációt, valamint a végdiasztolés nyomás jelentős, szignifikáns csökkentését eredményezte, melyet a MAPD rövidülés ellenére nem kísértek aritmiakésztség fokozódása.

Támogatás: OTKA 10555

Cardiologia Hungarica



Kongresszusi előadáskivonatok (Abstracts)

- 1 Akut szívelégtelenség, keringéstámogatás
- 5 Angina pectoris
- 7 Aritmia
- 16 Elektronikus poszter szekció
- 21 Érdekességek a képalkotásban
- 24 Experimentális kardiológia
- 42 Fókuszban a jobb szívfél
- 45 Gyermekkardiológia
- 51 Hagyományos poszter szekció
- 62 Hipertónia és más
- 66 Interaktív esetbemutatók
- 70 Intervencionális kardiológia
- 78 Iszkémiás szívbetegség különböző nézőpontokból
- 82 Iszkémiás szívbetegség
- 91 Kamrai képalkotás
- 95 Kardiológiai ikerkutatások
- 98 Legjobb ifjúsági előadások – klinikai szekció
- 102 Nem koronáriás intervenciók
- 105 Reszinkronizáció
- 109 Szív-CT táguló világa
- 112 Szívelégtelenség
- 115 Szívizombetegségek
- 118 Szívsebészet
- 126 TAVI

Supplementum E
2014. május

Cardiologia Hungarica
honlapja:
www.mkardio.hu/ch

